

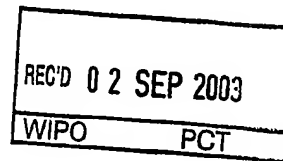
REC'D PCT/PTO 06 JAN 2005

PCT/EP 03/07705

Handwritten signature

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

10/520533



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 33 738.1

Anmeldetag: 24. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/DE

Bezeichnung: Suspensionen von Salzen der Ascorbinsäure und ihre Verwendung als Antioxidantien

IPC: C 07 D, C 07 C und C 09 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 3. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Handwritten signature

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Wehner

BEST AVAILABLE COPY

A 9161
03/00
EDV4

Patentansprüche

1. Suspensionen enthaltend

5

A) mindestens eine oxidationsempfindliche Substanz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren und

10

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure

in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.

15

2. Suspensionen nach Anspruch 1, enthaltend

20

A) 0,1 bis 40 Gew.-% einer oder mehrerer oxidationsempfindlicher Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren und

B) 1 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure,

25

wobei sich die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen.

3. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, enthaltend

30

A) mindestens ein Retinoid und

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalze der Ascorbinsäure.

35

4. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend als Komponente B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 0,01 bis 1000 µm liegt.

40

5. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend Retinol und mindestens ein Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalz der Ascorbinsäure.

45

2

6. Suspensionen nach Anspruch 5, enthaltend Natriumascorbat und Retinol.
7. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend
5 zusätzlich α -Tocopherol.
8. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, ein für die Anwendung
10 in der Kosmetik sowie in der Human- oder Tierernährung geeignetes Öl ist.
9. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, enthaltend zusätzlich mindestens ein Trockenmittel, mindestens einen
15 Verdicker und/oder mindestens ein oberflächenaktives Mittel.
10. Verfahren zur Herstellung von Suspensionen, definiert gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
 - 20 a) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 500 μm mahlt, wobei man die
25 oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor, während oder nach der Mahlung zum Dispersionsmittel geben kann oder
 - 30 b) dass man feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure ohne Verwendung einer kontinuierlichen Phase bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 500 μm mahlt und die gemahlenen Partikel anschließend
35 in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind suspendiert, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor, während oder nach der Suspendierung der festen Ascorbat-Teilchen zum
40 Dispersionsmittel geben kann.
11. Verwendung von festen Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure als Antioxidantien für oxidations-
empfindliche Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend
45 aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.

3

12. Verwendung nach Anspruch 11, worin die mittlere Partikelgröße der festen Teilchen im Bereich von 0,01 bis 1000 μm liegt.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 oder 12, welche
5 α -Tocopherol als zusätzliches, öllösliches Antioxidans mitumfasst.
14. Verwendung von Suspensionen, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 als Zusatz zu Lebensmitteln und Tier-
10 futtermitteln, Pharmazeutika und kosmetischen Zubereitungen.
15. Verwendung nach Anspruch 14 als Futtermittelzusatz in der Tierernährung.
- 15 16. Verwendung nach Anspruch 15 zum Auftragen auf Futtermittel- pellets.
17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass
20 man die Futtermittelpellets unter vermindertem Druck mit der öligen Suspension belädt.

25

30

35

40

45

Suspensionen von Salzen der Ascorbinsäure und ihre Verwendung als Antioxidantien

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Suspensionen von Salzen der Ascorbinsäure, deren Herstellung und Verwendung als Antioxidantien in der Kosmetik, Pharmazie sowie in der Human- und Tierernährung.

Die Oxidation von Fetten und Ölen sowie von lipophilen Wirkstoffen wie z.B. Carotinoiden und Retinoiden stellt bei der Herstellung und Lagerung von kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen sowie von Lebensmitteln und Tierfuttermitteln häufig ein großes Problem dar. Als Folge einer Oxidation von Fetten und Ölen tritt u.a. die Ranzigkeit von Lebens- und Tierfuttermitteln sowie von kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen auf, was in der Regel zur Unbrauchbarkeit dieser Produkte führt.

Bei Wirkstoffen wie Carotinoiden, die als Farbpigmente im Food- und Feed-Bereich eine breite Anwendung finden, kann die Oxidation zu unerwünschten Abbaureaktionen und zu einer Verminderung bzw. einem Verlust der Farbintensität der Carotinoide führen.

Die Stoffklasse der Retinoide zählt mit zu den aktivsten Wirkstoffen, die in der Kosmetik und in der Dermatologie eingesetzt werden. Sie wirken u.a. regulierend auf das normale Zellwachstum und beeinflussen die Differenzierung von Epithelzellen. So werden Retinsäuren zur Behandlung von Akne und Retinol beispielsweise in Antifaltencremes eingesetzt.

Die Verwendung der Retinoide ist jedoch ebenfalls stark eingeschränkt, was unter anderem auf die hohe Instabilität der Verbindungen zurückzuführen ist. Aus diesem Grund müssen bei der Herstellung Retinoid-haltiger Zubereitungen strenge Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Beispielsweise muss die Herstellung vollständig unter Schutzgas erfolgen und das fertige Produkt Sauerstoff-undurchlässig verpackt werden.

Antioxidativ hingegen wirken der Ausschluss von Licht und Sauerstoff, der Zusatz von Schwermetall-komplexierenden Stoffen wie z.B. Citrate, Gallate oder Tatrare, sowie der Zusatz von natürlichen (Vitamin E, Vitamin C, Carnosin, Gallate) oder

2

synthetischen Antioxidantien (Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol).

Die Verwendung der oben genannten synthetischen Antioxidantien
5 ist aus toxikologischer und - aufgrund ihrer mangelnden biologischen Abbaubarkeit - aus ökologischer Sicht nicht immer unbedenklich.

Es sind eine Reihe von Verfahren zur Stabilisierung von
10 Retinoiden beschrieben worden. So offenbart EP-A-1 055 720 die Stabilisierung von sauerstoffempfindlichen Verbindungen durch Verwendung von Thioverbindungen oder Glycoproteinen unter Ausschluss von Sauerstoff.

15 Gemäß WO 93/00085 und EP-A-0 440 398, werden sowohl wasser- als auch fettlösliche Antioxidantien zusammen mit Chelat-bildenden Mitteln zur Stabilisierung von Retinoiden eingesetzt.

EP-A-0 590 029 beschreibt Suspensionen von Ascorbinsäure-Partikel
20 im Mikrometerbereich und ihre Verwendung als Antioxidantien u.a. für Fette, Öle, Carotinoide und Lebensmittel.

WO 01/67896 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung öliger Suspensionen von festen Teilchen wasserlöslicher Vitamine durch
25 Mahlung dieser Teilchen bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,1 bis 100 µm.

Die beschriebenen Verfahren führen jedoch nicht immer zu einer ausreichenden Stabilisierung im Sinne der Erfindung.
30 Vielmehr zeigen sowohl wasserlösliche Antioxidantien, insbesondere Ascorbinsäure, als auch fettlösliche Antioxidantien, insbesondere Tocopherol, im Zusammenhang mit Retinoiden in bestimmten Konzentrationsbereichen eine destabilisierende Wirkung.

35 Zudem kann es unter Umständen bei der Verwendung bestimmter Antioxidantienkombinationen zusammen mit Retinoiden zu unerwünschten Nebeneffekten, z.B. gelbliche Verfärbungen der Zubereitungen kommen, die die Verwendung dieser Systeme in der Kosmetik oder
40 im Nahrungsmittelbereich unbrauchbar werden lassen.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Antioxidans-Zusammensetzung bereitzustellen, die die o.g. Nachteile des Standes der Technik nicht aufweisen.

3

Diese Aufgabe wurde gelöst durch Suspensionen enthaltend

A) mindestens eine oxidationsempfindliche Substanz, ausgewählt
aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und
5 ungesättigten Fettsäuren und

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure
in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure
10 unlöslich sind.

Unter Carotinoide sind erfindungsgemäß folgende Verbindungen
zu verstehen: β -Carotin, Lycopin, Lutein, Astaxanthin, Zea-
xanthin, Cryptoxanthin, Citranaxanthin, Canthaxanthin, Bixin,
15 β -Apo-4-carotinal, β -Apo-8-carotinal, β -Apo-8-carotinsäureester,
einzeln oder als Mischung. Bevorzugt verwendete Carotinoide sind
 β -Carotin, Lycopin, Lutein, Astaxanthin, Zeaxanthin, Citrana-
xanthin und Canthaxanthin.

20 Die Carotinoide können dabei in kristalliner Form oder als
Formulierung - beispielsweise als Trockenpulver, gemäß
EP-A-0 065 193 eingesetzt werden.

Im Falle von Lycopin, Astaxanthin und Canthaxanthin werden bevor-
25 zugt Lycopin-, Astaxanthin- bzw. Canthaxanthin-haltige Trocken-
pulver, beispielsweise LycoVit®, Lucantin® Pink bzw. Lucantin®
Rot (10%ige Lycopin-, Astaxanthin- bzw. Canthaxanthin-Trocken-
pulver, Fa. BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland) zusammen mit
den Salzen der Ascorbinsäure eingesetzt.

30

Unter Retinoide sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Vitamin
A Alkohol (Retinol) und seine Derivate wie Vitamin A Aldehyd
(Retinal), Vitamin A Säure (Retinsäure) und Vitamin A Ester
(Retinylacetat und Retinylpalmitat) gemeint. Der Begriff Retin-
35 säure umfasst dabei sowohl all-trans Retinsäure als auch 13-cis
Retinsäure. Die Begriffe Retinol und Retinal umfassen bevorzugt
die all-trans Verbindungen. Als bevorzugtes Retinoid verwendet
man für die erfindungsgemäßen Suspensionen all-trans-Retinol,
im folgenden als Retinol bezeichnet.

40

Ungesättigte Fettsäuren sind z.B. Undecylensäure, Palmitolein-
säure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure, Eicosa-
pentaensäure, Docosahexaensäure.

45

Der Begriff Ascorbinsäure umfasst sowohl die L-Ascorbinsäure als auch deren diastereomere Form, die D-Ascorbinsäure (Isoascorbinsäure). Als bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen festen Teilchen verwendet man die Salze der L-Ascorbinsäure.

5

Beispiele für Salze der L-Ascorbinsäure sind Alkali- oder Erdalkalimetallsalze der L-Ascorbinsäure wie Natrium-L-ascorbat, Kalium-L-ascorbat oder Calcium-L-ascorbat, aber auch Salze der L-Ascorbinsäure mit organischen Aminverbindungen wie Cholin-

10 ascorbat oder L-Carnitinascorbat. Bevorzugt verwendet man Alkalimetallsalze der L-Ascorbinsäure, besonders bevorzugt Natrium-L-ascorbat. Der Begriff Ascorbinsäure bzw. Ascorbat steht im folgenden für die L-Form.

15 Die oben genannten Salze der Ascorbinsäure können sowohl in kristalliner Form mit einer Reinheit größer 95 %, bevorzugt größer 98 %, besonders bevorzugt größer 99 %, als auch in formulierter Form, beispielsweise als Granulat, Beadlet oder als sprühgetrocknetes Pulver eingesetzt werden. Bevorzugt sind
20 die o.g. Salze in ihrer kristallinen Form.

Als Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, kommen generell solche Substanzen in Frage, in denen die Löslichkeit der Ascorbat-Salze kleiner 0,01 g/g Dispersions-
25 mittel ist. Dazu gehören beispielsweise Fette, Öle, Wachse sowie organische Lösungsmittel wie Ether, Petrolether, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform.

30 Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt verwendeten Dispersionsmittel, in denen die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, sind die für die Anwendung in der Kosmetik sowie in der Human- oder Tierernährung geeigneten Öle gemeint.

35 Als kosmetische Ölkörper kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C₆-C₁₃-Carbonsäuren mit linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholen, Ester von linearen
40 C₆-C₂₂-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von Hydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C₆-C₂₂-Fettalkoholen, insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol)
45 und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C₆-C₁₀-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C₆-C₁₈-Fettsäuren, Ester von C₆-C₂₂-Fettalkoholen und/oder Guerbet-

5

alkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C₆-C₂₂-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen 5 und/oder verzweigten C₆-C₂₂-Alkoholen (z.B. Finsolv[®] TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe 10 in Betracht.

Geeignete Siliconverbindungen sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor-, 15 glykosid- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Typische Beispiele für Fette sind Glyceride, als Wachse kommen u.a. Bienenwachs, Carnaubawachs, Candelillawachs, Montanwachs, Paraffinwachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination 20 mit hydrophilen Wachsen, z.B. Cetylstearylalkohol oder Partialglyceriden in Frage. Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren, wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat eingesetzt werden.

25 Als essbare Öle kommen in der Regel alle physiologisch unbedenklichen Öle - sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs - in Frage, insbesondere solche Öle, die bei 20°C flüssig sind bzw. die in der Suspension bei 20°C allein oder zusammen mit anderen Ölen die flüssige Phase bilden. Bevorzugt zu nennen sind in 30 diesem Zusammenhang Sonnenblumenöl, Palmöl, Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnussöl, Ester mittelkettiger Triglyceride sowie außerdem Fischöle wie beispielsweise Makrelen-, Sprotten- oder Lachsöl. Für die Tierernährung besonders bevorzugt sind Fischöle, Maiskeimöl, Sonnenblumenöl und 35 Erdnussöl. Für den Food-/Pharma-/Kosmetikbereich zusätzlich von Vorteil sind die Ester mittelkettiger Triglyceride (z.B. Delios[®] SK der Fa. Grünau; n-Octansäure/n-Decansäure Triglycerid).

Die Menge der oben genannten oxidationsempfindlichen Substanzen 40 in den erfindungsgemäßen Suspensionen liegt im Bereich von 0,1 bis 40 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt von 1 bis 15 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 3 bis 12 Gew.-%, wobei sich die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen.

6

Der Gehalt an einem oder mehreren der oben genannten Salze der Ascorbinsäure liegt im Bereich von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 45 Gew.-%, besonders bevorzugt von 10 bis 40 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 20 bis 35 Gew.-%, wobei sich die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen.

Bevorzugte Suspensionen im Sinne der vorliegenden Erfindung enthalten

10 A) mindestens ein Retinoid, besonders bevorzugt Retinol und

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalze der Ascorbinsäure, besonders bevorzugt Natriumascorbat.

15

Bevorzugt sind ebenfalls Suspensionen, enthaltend als Komponente

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure, deren mittlere Partikelgröße $D[4,3]$ im Bereich von 0,01 bis 1000 μm , bevorzugt von 0,1 bis 500 μm , besonders bevorzugt von 0,2 bis 200 μm , ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 50 μm , insbesondere 0,5 bis 20 μm liegt. Der Begriff $D[4,3]$ bezeichnet den volumengewichteten mittleren Durchmesser (siehe Handbuch zu Malvern Mastersizer S, Malvern Instruments Ltd., UK).

25 Die erfindungsgemäßen Suspensionen können zusätzlich Vitamin E, Vitamin E-Derivate oder Mischungen davon enthalten. Die Bezeichnung Vitamin E steht in diesem Zusammenhang für natürliches oder synthetisches α -, β -, γ - oder δ -Tocopherol sowie für Tocotrienol. Vitamin E-Derivate sind z.B. Tocopheryl- C_1 - C_{20} -Alkylester wie

30 Tocopherylacetat oder Tocopherylpalmitat. Bevorzugt verwendet man natürliches oder synthetisches α -Tocopherol. Vitamin E wird in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 1 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt von 2 bis 15 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 5 bis 10 Gew.-% eingesetzt (Gew.-% Angabe bezogen auf die

35 Gesamtmenge der Suspensionen).

Es ist auch möglich, Vitamin E, Vitamin E-Derivate oder Mischungen davon als Dispersionsmittel für die erfindungsgemäßen Suspensionen zu verwenden.

40

In diese Fall können die Suspensionen

A) 0,1 bis 40 Gew.-% einer oder mehrerer oxidationsempfindlicher Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend

45 aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren,

7

B) 1 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure und

C) 10 bis 98,9 Gew.-% Vitamin E, Vitamin E-Derivate oder
5 Mischungen davon enthalten,

wobei sich die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen und die Summe der Gewichtsanteile A bis C 100 % ergibt.

10

In manchen Fällen kann es von Vorteil sein, wenn die erfindungsgemäßen Suspensionen zusätzlich mindestens ein Trockenmittel, mindestens einen Verdicker und/oder mindestens ein oberflächenaktives Mittel enthalten.

15

Als Verdicker kommen beispielsweise Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate

20 (z.B. Carbopole® von Goodrich oder Synthalene® von Sigma), Polyacrylamide, Polyvinylalkohol (PVA) und Polyvinylpyrrolidon (PVP) sowie VA/VP-Copolymere (Luviskol®, Fa. BASF), Polyethylene, Tenside wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride, Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie beispielsweise Pentaerythrit oder
25 Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingeengter Homologenverteilung oder Alkyloligoglucoside, Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid sowie Silikate wie Magnesium-Aluminiumsilikate (Veegum® Ultra, Fa. R.T. Vanderbilt Comp., Inc.), Schichtsilikate wie Bentone® EW (Fa. Elementis Specialities)
30 oder Tixogel® VP (Fa. Süd Chemie). Weitere Verdicker sind hochdisperse Kieselsäure (Aerosil®, Fa. Degussa), Polyethylenglykole (Lutrol®, Fa. BASF), Stearinsäure, Trihydroxystearin, Polyoxyethylenglyceroltriricinoleat, Triglyceride von C₁₂/C₁₄-Fettsäuren.

35 Die Menge an Verdicker in den erfindungsgemäßen Suspensionen liegt im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 8 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Suspensionen.

40 Als oberflächenaktives Mittel kommen beispielsweise folgende Substanzen in Frage:

1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis
45 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;

8

- 2) C12/18-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- 3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- 4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- 5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- 6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester, wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat oder Polyglycerinindimerat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- 7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- 8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C6/22-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit), Alkylglucoside (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- 9) Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- 10) Wollwachsalkohole;
- 11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- 12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß DE-PS 1165574 und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglycose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin sowie
- 13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar.

9

Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C_{12}/C_{18} -Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus DE-PS 2024051 als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt. C_8/C_{18} -Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidesters gilt, dass sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solcher oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinat, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinat, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat.

Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung Cocamidopropyl Betaine bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C_8/C_{18} -Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO₃H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C_{12}/C_{18} -Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Ester-

10

quats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolamin-ester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Die Menge an oberflächenaktiven Mitteln in den erfindungsgemäßen
5 Suspensionen liegt im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 8 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Suspensionen.

Als Trockenmittel kommen beispielsweise Verbindungen, ausgewählt
10 aus der Gruppe, bestehend aus Alkali- und Erdalkalisulfaten wie Natrium-, Calcium- und Magnesiumsulfat, Alkali- und Erdalkalichloriden wie Natrium-, Calcium- und Magnesiumchlorid und Kieselgel in Frage. Als ganz besonders bevorzugtes Trockenmittel ist CaCl_2 zu nennen.

15

Die Menge an eingesetztem Trockenmittel liegt im allgemeinen zwischen 0,1 und 20 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 1,0 und 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Suspension.

20

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der eingangs beschriebenen Suspensionen, dadurch gekennzeichnet, dass man

25 a) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 1000 μm mahlt, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus
30 Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor, während oder nach der Mahlung zum Dispersionsmittel geben kann oder

b) dass man feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der
35 Ascorbinsäure ohne Verwendung einer kontinuierlichen Phase bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 1000 μm mahlt und die gemahlenen Partikel anschließend in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind suspendiert, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus
40 Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor, während oder nach der Suspendierung der festen Ascorbat-Teilchen zum Dispersionsmittel geben kann.

45

11

Die Mahlung gemäß a) kann in an sich bekannter Weise z.B. mit einer Kugelmühle erfolgen. Dabei wird je nach verwendetem Mühlen-typ so lange gemahlen, bis die Teilchen die oben genannte, über Fraunhofer Beugung ermittelte mittlere Partikelgröße $D[4,3]$ von 5 0,01 bis 1000 μm bevorzugt von 0,1 bis 500 μm , besonders bevorzugt von 0,2 bis 200 μm , ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 50 μm , insbesondere 0,5 bis 20 μm aufweisen.

Nähere Einzelheiten zur Mahlung und den dafür eingesetzten 10 Apparaturen finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition, 1999, Electronic Release, Size Reduction, Kapitel 3.6.: Wet Grinding.

Eine bevorzugte Ausführungsform der unter a) beschriebenen 15 Nassmahlung erfolgt in Gegenwart der oxidationsempfindlichen Substanz(en) und eines oder mehrerer Verdickungsmittel.

Neben der Nassmahlung, lassen sich die erfindungsgemäßen Suspensionen auch gemäß b) durch Trockenmahlung der feste 20 Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure und anschließendes Suspendieren der gemahlenen Partikel in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind herstellen. Als Trockenmahlung versteht man in diesem Zusammenhang eine Mahlung ohne Verwendung einer kontinuierlichen 25 Phase. Die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren kann man vor, während oder nach der Suspendierung der festen Ascorbat-Teilchen zum Dispersionsmittel geben.

30 Eine bevorzugte Ausführungsform der unter b) beschriebenen Herstellung der Suspensionen erfolgt derart, dass die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en) bereits vor der Zugabe der Ascorbat-Teilchen im Dispersionsmittel gelöst bzw. dispergiert vorliegen.

35 Nähere Einzelheiten zur Trockenmahlung finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition, 1999, Electronic Release, Size Reduction, Kapitel 3.4.

40 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von festen Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure als Antioxidantien für oxidationsempfindliche Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren in einem Dispersionsmittel, in dem die 45 Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.

12

Die erfindungsgemäße Verwendung erfolgt vorteilhafterweise mit festen Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure mit einer mittleren Partikelgröße im Bereich von 0,01 bis 1000 µm, bevorzugt von 0,1 bis 500 µm, besonders bevorzugt von 0,2 bis 200 µm, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 50 µm, insbesondere 0,5 bis 20 µm.

Ferner ist die Verwendung bevorzugt, welche α-Tocopherol als zusätzliches, öllösliches Antioxidans mitumfasst.

10

Die erfindungsgemäßen Suspensionen zeichnen sich u.a. dadurch aus, dass bei deren Herstellung, Abfüllung und Lagerung auf die Verwendung von Schutzgas verzichtet werden kann bei gleichzeitiger Gewährleistung einer ausreichenden Stabilität.

15

Unter ausreichender Stabilität im Sinne der Erfindung wird verstanden, dass das Retinoid in der Zubereitung nach mindestens 2 Wochen Lagerung bei 40°C zu mindestens 90 % wiedergefunden wird. Ferner kommt es bei der Lagerung der erfindungsgemäßen

20 Zubereitungen zu keinen unerwünschten Farbveränderungen.

Aus der folgenden Tabelle ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Suspensionen unter Verwendung von festen Teilchen von Salzen der Ascorbinsäure, insbesondere unter Verwendung von festen Natriumascorbat-Partikeln zu einer Stabilisierung von Retinol führt. Während die Retinolzubereitungen unter Verwendung von festen Ascorbinsäure-Partikeln, gemäß EP-B-590 029, eine signifikante Abnahme an Retinol bereits nach zweiwöchiger Lagerung zeigen, liegt die Wiederfindungsrate von Retinol in Gegenwart von festen Natriumascorbat-Partikeln - mit und ohne Schutzgas - über 90 %.

35

40

45

13

Versuch	Gehalt in Gew.-%				Wiederfindungsrate in % nach x-Wochen		
	Retinol	Natrium- ascorbat	Ascorbin- säure	Toco- pherol	x=0	x=1	x=2
5	1a)	3,0	-	24,0	-	100	91,1
	2a)	3,0	24,0	-	-	100	96,3
	3a)	3,0	-	24,0	6,0	100	94,6
	4a)	3,0	24,0	-	6,0	100	97,0
10	5b)	3,0	-	24,0	-	100	75,6
	6b)	3,0	24,0	-	-	100	96,4
	7b)	3,0	-	24,0	6,0	100	81,5
	8b)	3,0	24,0	-	6,0	100	98,0
15	9c)	3,0	-	24,0	-	100	94,6
	10c)	3,0	24,0	-	-	100	97,3
	11c)	3,0	-	24,0	6,0	100	95,1
	12c)	3,0	24,0	-	6,0	100	97,9
20	13d)	3,0	-	24,0	-	100	75,0
	14d)	3,0	24,0	-	-	100	97,2
	15d)	3,0	-	24,0	6,0	100	75,5
	16d)	3,0	24,0	-	6,0	100	96,0
Lagertemperatur: 23°C ^{a)} , 40°C ^{b)} , unter Schutzgas in Aluflaschen							
Lagertemperatur: 23°C ^{c)} , 40°C ^{d)} , ohne Schutzgas in Aluflaschen							

Die Suspensionen eignen sich u.a. als Zusatzstoff für Lebens-
mittel- und Tierfuttermittelzubereitungen bzw Mischfutter, als
Mittel für die Herstellung pharmazeutischer und kosmetischer
Zubereitungen sowie für die Herstellung von Nahrungsergänzungs-
präparaten im Human- und Tierbereich.

Bevorzugt lassen sich die Suspensionen als Futtermittelzusatz
in der Tierernährung einsetzen, insbesondere zum Auftragen bzw.
Aufsprühen auf Futtermittelpellets.

Die Anwendung als Futtermittelzusatzstoff erfolgt insbesondere
durch direktes Aufsprühen der erfindungsgemäßen Suspensionen,
gegebenenfalls nach Verdünnung mit Ölen, beispielsweise auf
Tierfutterpellets als sogenannte "post-pelleting-application".

Eine bevorzugte Ausführungsform des Sprühverfahrens besteht
darin, dass man die Futtermittelpellets unter vermindertem
Druck mit der öligen Suspension belädt.

Beispiele hierfür finden sich u.a. in GB-A-2 232 573 sowie in
EP-A-0 556 883.

14

Typische Einsatzgebiete im Lebensmittelbereich sind beispielsweise die Vitaminierung von Getränken, Milchprodukten wie Joghurt, Milchmodgetränken oder Milchspeiseeis sowie von Puddingpulvern, Eiprodukten, Backmischungen und Süßwaren.

5

Im Kosmetikbereich können die öligen Suspensionen beispielsweise für Vitamin-haltige Körperpflegemittel beispielsweise in Form einer Creme, einer Lotion, als Lippenstifte oder Make-up verwendet werden.

10

Gegenstand der Erfindung sind ferner Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend die eingangs beschriebenen öligen Suspensionen wasserlöslicher Vitamine.

15

Unter Nahrungsergänzungspräparate sowie pharmazeutische Zubereitungen, die die erfindungsgemäße Suspension enthalten, sind u.a. Tabletten, Dragees sowie bevorzugt Hart- und Weichgelatine kapseln zu verstehen.

20

Kosmetische Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Suspensionen enthalten können, sind beispielsweise topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere dekorative Körperpflegemittel wie Lippenstifte, Gesichts-Make-up in Form einer

25 Creme sowie Lotionen.

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Suspensionen näher erläutert.

30 Beispiel 1

Eine Mischung aus 200 g Natrium-L-ascorbat, 100 g all-rac- α -Tocopherol und 98 g all-trans Retinol in 550 g eines mittelkettigen Triglycerids (Delios® SK der Fa. Grünau, Deutschland) wurden mit

35 einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g
40 Glaskugeln (Durchmesser 800 bis 1200 μ m) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 10 μ m [D(0.9)
45 < 10 μ m] hatten. Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße D[4,3] von 5,2 μ m.

15

Beispiel 2

Eine Mischung aus 400 g Natrium-L-ascorbat, 100 g all-rac- α -Tocopherol, 50 g all-trans Retinol und 15 g Tixogel® VP (Bentonit der Fa. Süd Chemie) in 300 g eines mittelkettigen Triglycerids (Delios® SK der Fa. Grünau, Deutschland) wurden mit einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g Glaskugeln (Durchmesser 800 bis 1200 μm) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 20 μm [$D(0.9) < 20 \mu\text{m}$] hatten. Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße $D[4,3]$ von 10,9.

Nach der Abtrennung von den Mahlkörpern wurde ein Teil der Dispersion mit der 10 fachen Menge des verwendeten Öls verdünnt und über 12 h stehengelassen. Weder die unverdünnte noch die verdünnte Dispersion zeigten über diesen Zeitraum Sedimentationserscheinungen.

25

Beispiel 3

Eine Mischung aus 100 g all-rac- α -Tocopherol, 50 g all-trans Retinol und 15 g Tixogel® VP (Bentonit der Fa. Süd Chemie) in 300 g eines mittelkettigen Triglycerids (Delios® SK der Fa. Grünau, Deutschland) wurden mit einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g Glaskugeln (Durchmesser 800 bis 1200 μm) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 20 μm [$D(0.9) < 20 \mu\text{m}$] hatten. Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße $D[4,3]$ von 10,9.

45

Suspensionen von Salzen der L-Ascorbinsäure und ihre Verwendung
als Antioxidantien

5 Zusammenfassung

Suspensionen enthaltend

- 10 A) mindestens eine oxidationsempfindliche Substanz, ausgewählt
aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und
ungesättigten Fettsäuren und
- B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der L-Ascorbinsäure
- 15 in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der L-Ascorbinsäure
unlöslich sind.

20

25

30

35

40

45

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.